

(19)



Europäische Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer: **0 149 197**  
**B1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45)

Veröffentlichungstag der Patentschrift:  
21.03.90

(51)

Int. Cl. <sup>8</sup>: **A 61 K 9/18, C 08 B 37/16**

(21)

Anmeldenummer: 84115965.0

(22)

Anmeldetag: 20.12.84

(54)

Pharmazeutische Präparate von in Wasser schwerlöslichen oder instabilen Arzneistoffen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(30)

Priorität: 21.12.83 DE 3346123

(73)

Patentinhaber: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.  
Turnhoutsebaan 30  
B-2340 Beerse (BE)

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
24.07.85 Patentblatt 85/30

(72)

Erfinder: Brauns, Ulrich  
Föhrer Weg 7  
D-2300 Kiel (DE)  
Erfinder: Müller, B. W. W., Prof., Dr.  
Schlotfeldtsberg 14a  
D-2302 Flintbek (DE)

(45)

Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:  
21.03.90 Patentblatt 90/12

(34)

Bannante Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(74)

Vertreter: UEXKÜLL & STOLBERG Patentanwälte  
Beselerstrasse 4  
D-2000 Hamburg 52 (DE)

(56)

Entgegenhaltungen:  
WO-A-82/00251  
FR-A-1 548 917  
FR-A-2 484 252  
US-A-3 453 259

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

EP 0 149 197 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

schlußverbindungen von Retinoiden mit  $\beta$ -Cyclodextrinethern ausgenommen sind, soweit deren Ethersubstituenten Methyl-, Ethyl- und 2-Hydroxyethylgruppen sind.

2. Präparat nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet*, daß es ein partiell verethertes  $\beta$ -Cyclodextrin enthält, welches einen molaren Substitutionsgrad für die Hydroxyalkylreste von 0,05 bis 10 und einen Substitutionsgrad für die Alkylreste von 0,05 bis 2,0 aufweist.

3. Präparat gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet*, daß es Arzneistoff und  $\beta$ -Cyclodextrinether im Molverhältnis von 1 : 6 bis 4 : 1 enthält.

4. Präparat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff ein nicht steroides Antirheumatikum, ein Steroid, ein Herzglycosid oder Derivate des Benzodiazepins, Benzimidazols, Piperidins, Piperazins, Imidazols oder Triazols enthält.

5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Etomidat enthält.

6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Ketoconazol enthält.

7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Itraconazol enthält.

8. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Levocabastin enthält.

9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Flunarizin enthält.

10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet*, daß es als Arzneistoff Tubulazol enthält.

11. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, *dadurch gekennzeichnet*, daß man den  $\beta$ -Cyclodextrinether in Wasser löst und den entsprechenden Arzneistoff zufügt sowie ggf. die erhaltene Lösung der Einschlußverbindung nach an sich bekannten Methoden trocknet.

12. Verfahren nach Anspruch 11, *dadurch gekennzeichnet*, daß man den nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand pulverisiert und, gegebenenfalls nach Zusatz weiterer Hilfsstoffe, in eine feste Applikationsform überführt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 oder 12, *dadurch gekennzeichnet*, daß man dem Wasser noch weitere physiologisch verträgliche Stoffe zusetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, *dadurch gekennzeichnet*, daß man dem Wasser Kochsalz, Glucose, Mannitol, Sorbitol, Xylitol oder einen Phosphat- oder Citratpuffer zusetzt.

## Claims

1. A pharmaceutical preparation containing inclusion complexes of medicinal substances which are sparingly water-soluble or are instable in water, with a partially etherified  $\beta$ -cyclodextrin, the ether substituents of which are hydroxyethyl, hydroxypropyl or dihydroxypropyl groups, wherein one portion of the ether substituents may optionally be methyl or ethyl groups and the  $\beta$ -cyclodextrin ether has a water-solubility of more than 1.8 g in 100 ml of water, wherein inclusion complexes of retinoids with  $\beta$ -cyclodextrin ethers are excluded insofar as their ether substituents are methyl, ethyl and 2-hydroxyethyl groups.

2. A preparation according to Claim 1, characterised in that it contains a partially etherified  $\beta$ -cyclodextrin which has a molar degree of substitution for the hydroxyalkyl substituents of from 0.05 to 10 and a degree of substitution for the alkyl substituents of from 0.05 to 2.0.

3. A preparation according to either Claim 1 or Claim 2, characterised in that it contains the medicinal substance and the  $\beta$ -cyclodextrin ether in a molar ratio of from 1 : 6 to 4 : 1.

4. A preparation according to any one of Claims 1 to 3, characterised in that as medicinal substance it contains a non-steroid antirheumatic agent, a steroid, a cardiac glycoside or derivatives of benzodiazepin, benzimidazole, piperidine, piperazine, imidazole or triazole.

5. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains etomidate.

6. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains ketoconazole.

7. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains itraconazole.

8. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains levocabastine.

9. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains flunarizine.

10. A preparation according to any one of Claims 1 to 4, characterised in that as medicinal substance it contains tubulazole.

11. A process for the preparation of a pharmaceutical preparation according to any one of Claims 1 to 10, characterised in that the  $\beta$ -cyclodextrin ether is dissolved in water and the corresponding medicinal substance is added and, optionally, the resultant solution of the inclusion complex is dried in accordance with per se known methods.

12. A process according to Claim 11, characterised in that the residue obtained after removal of the solvent is pulverised and, optionally after the addition of further adjuvants, is converted into a solid administration form.

13. A process according to Claim 11 or Claim 12, characterised in that further physiologically compatible substances are added to the water.

14. A process according to Claim 13, characterised in that common salt, glucose, mannitol, sorbitol, xylitol or a phosphate or citrate buffer is added to the water.

#### Revendications

1. Composition pharmaceutique contenant des composés d'inclusion de médicaments peu solubles dans l'eau ou instables dans l'eau et d'une bêta-cyclodextrine partiellement éthérifiée dont les radicaux d'éthers sont des groupes hydroxyéthyle, hydroxypropyle ou dihydroxypropyle, une partie des radicaux d'éthers pouvant consister le cas échéant en groupes méthyle ou éthyle et l'éther de bêta-cyclodextrine ayant une solubilité dans l'eau supérieure à 1,8 g pour 100 ml d'eau, sous réserve que les composés d'inclusion des rétinoïdes et des éthers de bêta-cyclodextrine sont exclus lorsque leurs radicaux d'éthers sont des groupes méthyle, éthyle et 2-hydroxyéthyle.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient une bêta-cyclodextrine partiellement éthérifiée présentant un degré de substitution molaire de 0,05 à 10 pour les groupes hydroxyalkyle et un degré de substitution de 0,05 à 2,0 pour les groupes alkyle.

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient le médicament et l'éther de bêta-cyclodextrine dans un rapport molaire de 1 : 6 à 4 : 1.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament un médicament antirhumatismal non stéroïdique, un stéroïde, un cardioglucoside ou des dérivés de la benzodiazépine, du benzimidazole, de la pipéridine, de la pipérazine, de l'imidazole ou du triazole.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament l'Etomidat.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Ketoconazol.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament l'Itracozazol.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Levocabastin.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Flunarizin.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en tant que médicament le Tubulazol.

11. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce

que l'on dissout l'éther de bêta-cyclodextrine dans l'eau et on ajoute le médicament voulu, puis, le cas échéant, on sèche la solution du composé d'inclusion ainsi obtenue par des procédés connus en soi.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'on broie le résidu obtenu après élimination du solvant et, le cas échéant, après addition d'autres produits auxiliaires, on met sous une forme d'administration solide.

13. Procédé selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisé en ce que l'on ajoute encore à l'eau d'autres substances acceptables pour l'usage pharmaceutique.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'on ajoute à l'eau du chlorure de sodium, du glucose, du mannitol, du sorbitol, du xylitol ou un tampon au phosphate ou au citrate.